

Obtención de complejos dinucleares de rutenio (II) usando ligandos salicilato y valproato: evaluación de su actividad antibacteriana

Milton Y. Rojas,* Alberto Bolaños Rivera.*

* Departamento de Química, Universidad del Valle, Santiago de Cali, Calle 13 No 100-00 Cali, Colombia (76000)

KEYWORDS: Complejos de rutenio, rutenio dinuclear, salicilato, valproato, actividad antibacteriana.

ABSTRACT: Se sintetizaron dos complejos de rutenio (II) a partir del $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ con ligandos salicilato y valproato (obtenido a partir de ácido valproico que se encuentra comercialmente en el medicamento DEPAKENE®) en una reacción con exceso de ligando donde se da lugar a la formación del complejo dinuclear de rutenio. Los productos fueron caracterizados mediante espectroscopia IR, TGA, RMN ^1H , análisis elemental y yodometría con tiosulfato de sodio. Se realizaron pruebas de actividad antibacteriana empleando tres cepas ATCC (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853) mediante el método de microdilución con caldo Mueller-Hinton; los resultados de actividad biológica (presentados como concentración mínima inhibitoria) para los complejos de rutenio (II), evidenciaron un aumento en su actividad antibacteriana en comparación con los ligandos salicilato y valproato.

INTRODUCCIÓN

La química de coordinación de complejos dinucleares se ha convertido en épocas recientes en un campo de gran interés. A partir de diferentes estudios se ha determinado que estos complejos poseen una gran aplicabilidad, que está determinada tanto por el metal de transición como por los ligandos empleados en la síntesis. Estos compuestos han tenido gran diversidad de aplicaciones tanto en catálisis homogénea y heterogénea como en Química Medicinal, a saber: hidrogenación, isomerización, oxidación; dichos complejos suelen ser de Rutenio, Rodio, Paladio, etc.¹⁻⁴

Una de las formas más “comunes” de trabajar con los metales del grupo “d”, es en la forma de cloruros hidratados $\text{MCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$; en esta forma son utilizados como catalizadores y como precursores de complejos con posibles aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades del SNC (Sistema Nervioso Central). Cabe señalar, que la síntesis de complejos de Ru debe realizarse bajo condiciones precisas que garanticen que los precursores conserven sus propiedades estructurales al momento de la reacción, debido al alto grado de reactividad.⁵⁻⁶ A pesar de considerar el $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como altamente tóxico y un agente carcinogénico, se ha encontrado que los complejos de coordinación y organometálicos formados con este, poseen actividad antitumoral y antimicrobiana⁷⁻¹⁰ lo que ha generado mayor interés en la

comunidad científica por la síntesis y aplicaciones biológicas en estos compuestos, sobre todo para los que contienen ligandos multidentados debido a que proporcionan mayor estabilidad al compuesto de coordinación, disminuyendo la posibilidad de la liberación del ion metálico libre en medios biológicos.¹¹ Existen diferentes estudios realizados en diversos complejos metálicos que demuestran su actividad antimicrobiana, antibacteriana y anticancerígena¹²⁻¹⁶, lo que señala la posibilidad de que estos puedan llegar a tener grandes aplicaciones en química medicinal.

Dentro de los ligandos multidentados, aquellos del tipo carboxilato son ampliamente utilizados debido a su gran versatilidad y disponibilidad en diferentes compuestos orgánicos, como son el caso del ácido valproico de sodio y salicilato de sodio (ver figura 1.). El valproato de sodio se ha empleado desde hace más de cuatro décadas como un anticonvulsivo de amplio espectro que actúa en diversos canales del sistema nervioso central, por otra parte, el salicilato de sodio es un antiinflamatorio no esteroídico derivado del ácido salicílico con propiedades antipiréticas; además, cuenta con varios estudios entre los cuales se destaca su potencial uso terapéutico para el tratamiento de la leucemia.¹⁷⁻²⁰ En algunos casos se han realizado síntesis y estudios de algunos complejos empleando dichos ligandos.²¹⁻²³ Este tipo de compuestos han demostrado tener actividad biológica, sin embargo, el uso de metales como Rh, Pt, Au, etc.,²⁴⁻²⁵ incrementa el valor de la síntesis dado que la abundancia de algunos de estos es cada vez más limitada. Es por esto que al mismo tiempo se buscan alternativas con otros metales del bloque “d” (como níquel, cobre y zinc, entre otros) y del bloque “f” (lantano, samario, cerio, etc.)²⁶, los cuales también han demostrado actividad antimicrobiana.

La importancia de trabajar con rutenio comparado con metales como el rodio se basa en los costos menores de los precursores (hasta 10 veces menor), teniendo en cuenta que ambos presentan características similares en términos de reactividad y estabilidad. Debido a lo anterior, en este trabajo de investigación se propone la síntesis y caracterización de complejos de rutenio (II) con ligandos valproato y salicilato para su posterior estudio de actividad antibacteriana, esperando que por sus características individuales produzcan una mayor contribución a la acción de dichos complejos como agentes antibacterianos.²⁷⁻²⁸

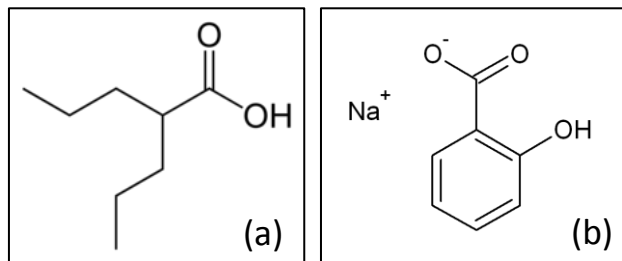


Figura.1 Estructura de (a) ácido valproico y (b) Salicilato de Sodio.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Materiales y metodología.

El $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ empleado para la síntesis de los complejos fue adquirido por Aldrich, el salicilato de sodio es un reactivo comercial de la marca Sigma-Aldrich y el valproato de sodio se obtuvo de la reacción entre ácido valproico (comercialmente en el medicamento DEPAKENE®) e hidróxido de sodio. Los reactivos y solventes fueron empleados directamente sin tratamiento alguno.

Los espectros infrarrojos se obtuvieron en un espectrofotómetro SHIMADZU-IR Affinity-1 en un rango de $600\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. Los espectros RMN ^1H se tomaron en un equipo Bruker Avance II 400 MHz utilizando DMSO-d_6 a temperatura ambiente. El análisis elemental (C, H) se llevó a cabo en un analizador elemental serie Flash EA 1112, y la concentración de rutenio (II) fue determinada utilizando yodometría. La yodometría se basó en la oxidación de rutenio (II) con peryodato de sodio en pH entre 2.5 y 3.5, y se empleó molibdato de sodio para minimizar el exceso de peryodato. El yodato liberado, al reaccionar con KI a pH 3 libera triyoduro que es determinado por yodometría con tiosulfato de sodio 0.005 M . El comportamiento térmico fue estudiado en aire por Termogravimetría-Termogravimetría Derivada (TG-DTG) con un analizador térmico NETZSCH STA 409 en un rango de $25\text{--}700\text{ }^\circ\text{C}$ a $10\text{ }^\circ\text{C/min}$.

Síntesis del complejo $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$.

La síntesis se realizó siguiendo la metodología reportada por A.L. Abuhijleh *et al.*²⁵ para compuestos similares. Se disolvieron 110.5 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 50 mL de etanol absoluto y se saturó con valproato de sodio (obtenido de la reacción de neutralización entre el ácido valproico contenido en el medicamento DEPAKENE® e hidróxido de sodio). La solución inicialmente presentó un color rojo ladrillo oscuro y fue sometida a reflujo durante 6 horas en atmósfera inerte de nitrógeno. Al finalizar la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado de color verde oscuro se dejó en la campana hasta evaporación total del solvente. El sólido obtenido de color negro brillante se lavó con agua y se secó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ por aproximadamente 2h en horno. La reacción de síntesis del compuesto $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$ se puede observar en la Figura 2.

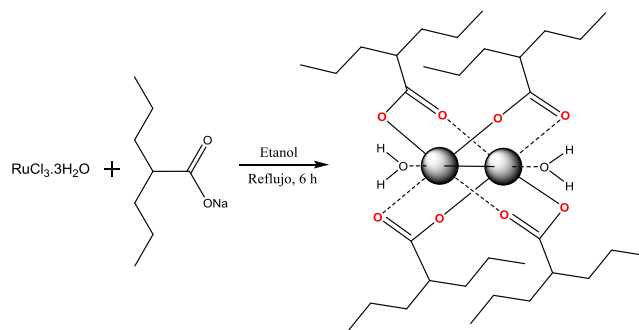


Figura 2. Reacción para la síntesis del complejo dinuclear de rutenio con ligandos valproato.

Porcentaje de rendimiento: 61.3% $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Ru}_2$, Análisis elemental: C 46.94 (calc. 47.39), H 8.06 (calc. 7.95), Ru 24.02 (calc. 24.92). IR (ATR cm^{-1}): 2929 vs , 2848 m , 1637 w , 1523 vs , 1410 vs , 1305 m , 1093 w , 1004 s , 889 m . RMN ^1H (DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 0.87 (t, 24H , $^3J=7\text{ Hz}$), 1.25 (m, 24H), 1.48 (m, 8H), 2.21 (m, 4H). TGA pérdida de masa: 4.7% ($190\text{--}240\text{ }^\circ\text{C}$, 1 paso, calc. $2 \times \text{H}_2\text{O} = 4.4\%$), 81.7% ($360\text{--}500\text{ }^\circ\text{C}$, 1 paso, calc. formación de $\text{RuO}_2 = 83.6\%$).

Síntesis del complejo $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$.

Se disolvieron 41.6 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 50 mL de etanol absoluto y se adicionó 51.8 mg de salicilato de sodio. La solución inicialmente presentó un color café y fue sometida a reflujo durante 6 horas en atmósfera inerte de nitrógeno. Al finalizar la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado de color verde se evaporó a presión reducida en rotaevaporador. El precipitado obtenido de color verde oscuro se lavó con etanol frío y se secó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ por aproximadamente 2h en horno. La reacción de síntesis del compuesto $\text{Ru}(\text{salic})_4$ se puede observar en la Figura 3.

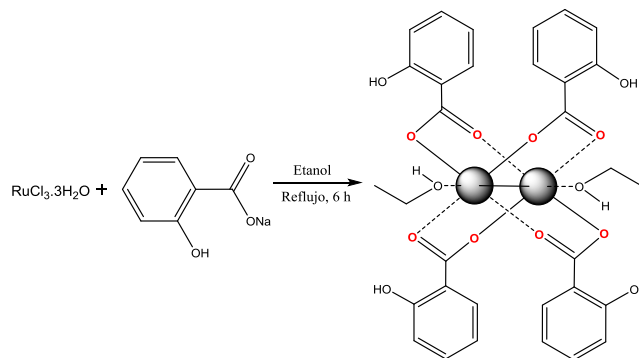


Figura 3. Reacción para la síntesis del complejo dinuclear de rutenio(II) con ligandos salicilato.

Porcentaje de rendimiento: 78.4% $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{14}\text{Ru}_2$, Análisis elemental: C 46.14 (calc. 45.61), H 3.99 (calc. 3.83), Ru 23.16 (calc. 23.99). IR (ATR cm^{-1}): 1896 w , 1577 vs , 1483 vs , 1456 s , 1375 s , 1280 s , 1139 m , 1084 w , 983 m , 856 s , 738 vs , 698 s , 669 s . RMN ^1H (DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 6.90 (dd, 8H , $^3J=8\text{ Hz}$), 7.46 (t, 4H , $^3J=8\text{ Hz}$), 7.79 (d, 4H , $^3J=8\text{ Hz}$). TGA pérdida de masa: 11.3% ($180\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$, 1 paso, calc. $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} = 10.9\%$), 82.5% ($380\text{--}550\text{ }^\circ\text{C}$, 1 paso, calc. formación de $\text{RuO}_2 = 84.2\%$).

Pruebas antibacterianas.

Se determinó la actividad antibacteriana en una cepa bacteriana gram-positiva (*S. aureus* ATCC 25923), y dos cepas bacterianas gram-negativas (*E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853), utilizando el método de microdilución basado en el método M31-A3 recomendado por el CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute).¹⁹

Para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI), se emplearon concentraciones desde 500 hasta 0.98 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Se prepararon soluciones en DMSO de 50 mg/mL tanto para los ligandos como para los complejos, a partir de esta solución madre se realizaron diluciones con caldo Mueller-Hinton en cada uno de los pocillos para obtener las concentraciones entre 500 y 0.98 mg/L. El inóculo aislado de un cultivo preparado en agar-chocolate (después de 24 h de incubación a 37 °C) se preparó en caldo Mueller-Hinton, y la solución fue llevada a aproximadamente 1×10^6 UFC/mL. Después de preparar los pocillos con diferentes concentraciones de los compuestos (100 μL en cada pocillo), se adicionó 100 μL de solución bacteriana ajustada a la concentración deseada. Solución de caldo Mueller-Hinton fue empleada como control negativo, y solución de caldo Mueller-Hinton con bacteria fue empleado como control positivo.

Una vez preparadas las placas de 96 pocillos, estas se incubaron a 37 °C por 24 horas. La lectura para determinar la CMI se realizó utilizando estereoscopio.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Síntesis y caracterización.

Los resultados del análisis elemental y yodometría para determinación de porcentaje de Ru permiten proponer las estructuras presentadas en las figuras 2 y 3. El análisis termogravimétrico (ver figura 4) confirma que para el complejo de rutenio con ligandos valproato hay presencia de moléculas de agua de esfera interna, pues la temperatura a la cual se observa la primera pérdida de masa es mayor a 200 °C, descartando la posibilidad de que se traten de aguas de hidratación. De manera similar ocurre con las moléculas de solvente presentes en el complejo de rutenio con ligandos salicilato, el etanol empleado como solvente se coordina con los centros metálicos para proporcionar estabilidad en la geometría octaédrica que normalmente se observa para este tipo de complejos.² Otro evento térmico importante se observa cerca de 400 °C para ambos complejos, lo cual corresponde a la pérdida de la materia orgánica para la obtención finalmente de un óxido de rutenio estable: RuO_2 .

En la caracterización de los compuestos por espectroscopia de FT-IR (ver figuras 5-6), se observan las bandas de vibración características de los ligandos valproato y salicilato. La asignación de las frecuencias IR para la vibración de tensión por estiramiento asimétrico, $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$, de los grupos carboxilo en el valproato y salicilato se dan en la tabla 1. Las bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ en $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$ y $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$ y sus aductos se observan entre 1400 y 1600 cm^{-1} .

Los valores de la diferencia entre $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$, $\Delta\nu = 113\text{-}94 \text{ cm}^{-1}$, son consistentes con un modo de puente bidentado para los carboxilatos que se unen al metal.³⁰ Estas bandas presentan desplazamiento batocrómico respecto a las bandas de los ligandos cuyo $\Delta\nu$ confirma la participación del carboxilo en la coordinación con los iones de rutenio, actuando como agentes quelantes bidentados. Los resultados de IR concuerdan bien con los observados en complejos diméricos de metales de transición como el rodio con carboxilatos de alquilo,^{25,31} en el que el carboxilato actúa como un ligando bidentado "puente".

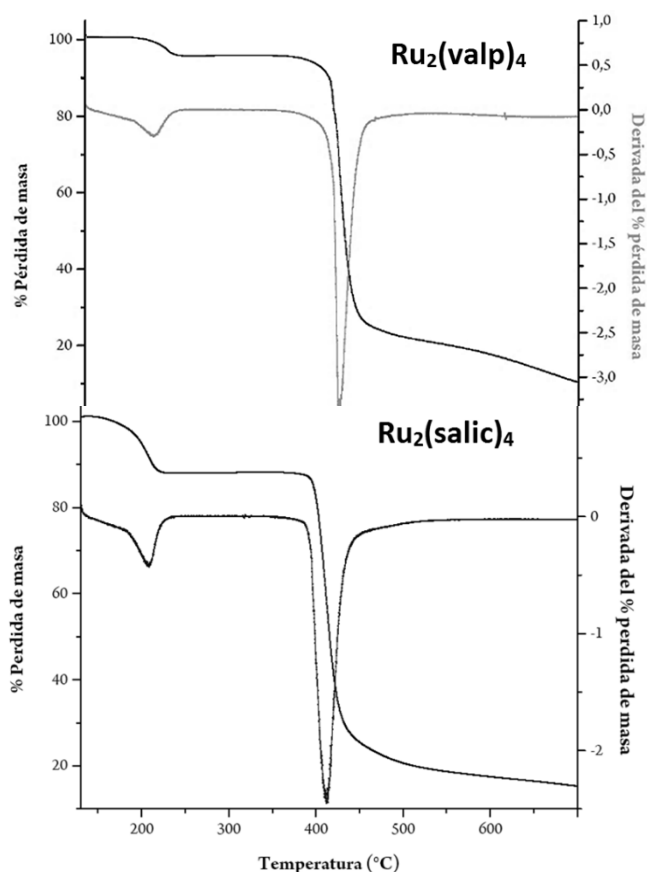


Figura 4. Curvas TGA para los complejos $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$ y $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$.

Tabla 1. Bandas FT-IR para los carboxilatos de los ligandos y sus respectivos complejos dinucleares de rutenio (II)

Comp.	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$	$\Delta\nu$
Valp.	1547	1408	139
$\text{Ru}_2(\text{valp})_4$	1523	1410	113
Salic.	1610	1481	129
$\text{Ru}_2(\text{salic})_4$	1577	1483	94

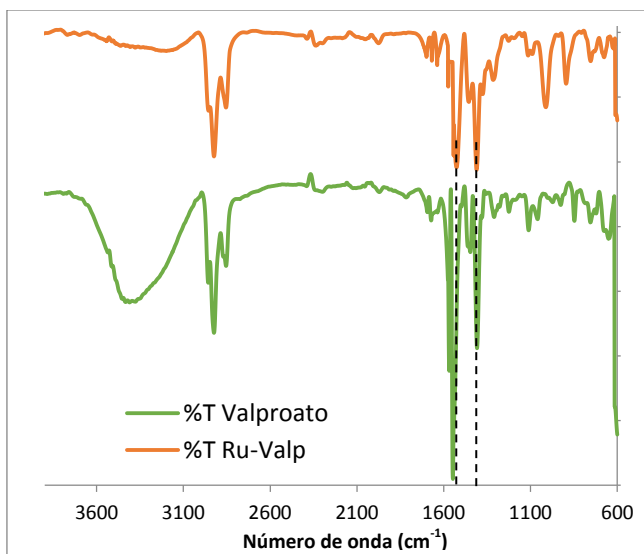


Figura 5. Espectro FT-IR comparativo para el valproato y el complejo $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$.

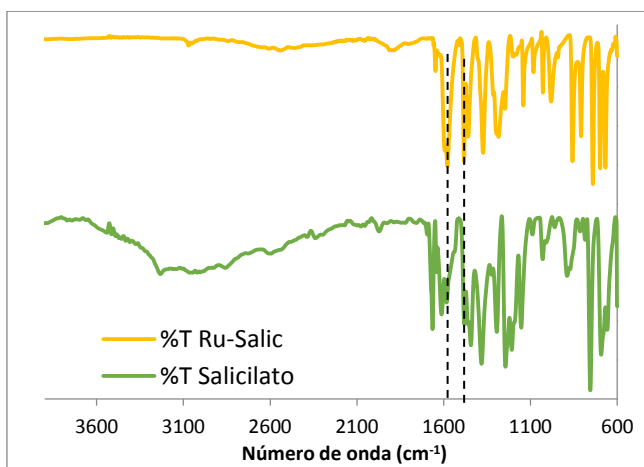


Figura 6. Espectro FT-IR comparativo para el salicilato y el complejo $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$.

En el espectro RMN ^1H del valproato de sodio (Figura 7) se observan cuatro señales, un triplete en 0.87 ppm asignado a los grupos CH_3 , seguido por dos multipletes donde se solapan las señales correspondientes a los hidrógenos de los CH_2 que se encuentran en las cadenas alifáticas, estos aparecen aproximadamente a 1.25 y 1.48 ppm. El protón del carbono terciario aparece a 2.21 ppm desplazado a campo bajo (en comparación al ligando) por el efecto protector ocasionado por la deslocalización de los electrones π del carboxilo al coordinarse con el metal de transición. Para el complejo $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$ también se observan desplazamientos de las señales hacia campo bajo debido al mismo efecto inductivo que se ha mencionado que posee el grupo carboxilato; en este caso se observan claramente 3 señales, un doblete a aproximadamente 6.90 ppm correspondiente a los protones presentes en las posiciones 4 y 5 del anillo aromático, mientras a campo más bajo se observa un triplete y un doblete a 7.46 y 7.79 ppm respectivamente con 3J igual a 8 Hz para todos, indicando que son protones vecinos.

Los desplazamientos de las señales de los protones más cercanos al punto de coordinación confirman que efectivamente se está presentando una unión del metal al ligando, en este caso a través de los grupos carboxilato de los ligandos valproato y salicilato.

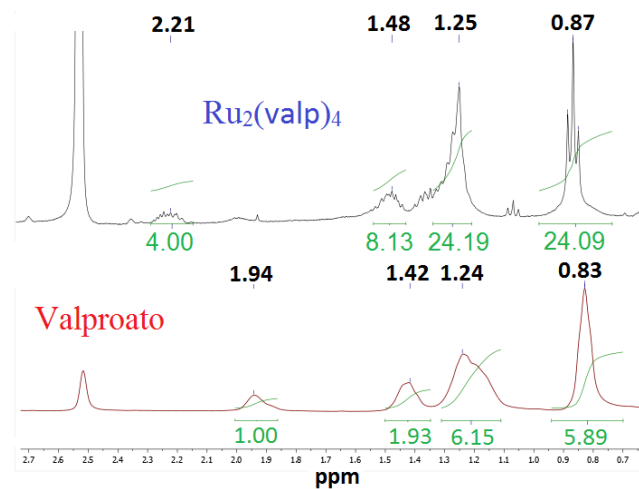


Figura 7. Espectro RMN ^1H comparativo de valproato de sodio y $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$.

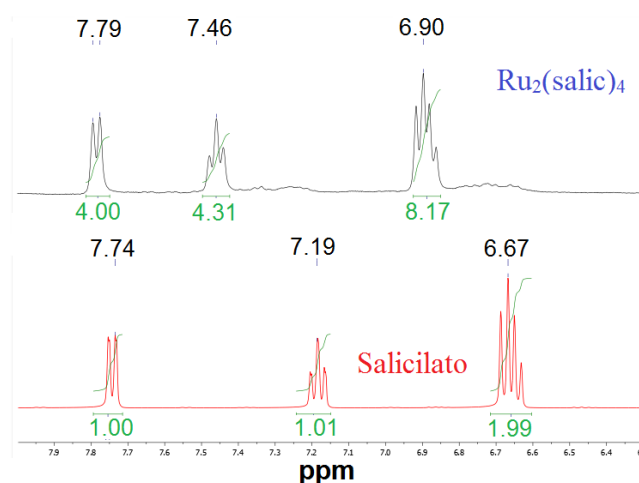


Figura 8. Espectro RMN ^1H comparativo de salicilato de sodio y $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$.

Pruebas antibacterianas.

Para la realización de las pruebas antibacterianas, se utilizó una cepa *Gram*-positiva (*S. aureus* ATCC 25923), y dos cepas bacterianas *Gram*-negativas (*E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853), y se empleó como control de medicamento Ciprofloxacino, el cual fue evaluado en el rango entre 4 y 0,008 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Al evaluar el cloruro de rutenio empleado para la síntesis de los complejos se encontró que para las cepas *Gram*-negativas no se presentó actividad biológica en las concentraciones evaluadas (500 - 0.98 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), y actividad a la concentración más alta evaluada para la cepa *Gram*-positiva, sin embargo, los complejos de Ru(II)

presentaron menor CMI al compararlos con el resultado para los ligandos y para el tricloruro de rutenio, esto demuestra el efecto sinérgico entre el metal y el ligando.

En la tabla 2 se presentan los resultados de las pruebas antibacterianas con los compuestos estudiados. Al comparar los valores de CMI obtenidos para las bacterias *gram*-positivas y *gram*-negativas, se observó que los resultados son generalmente menores para la bacteria *gram*-positiva por lo que se podría relacionar la actividad antimicrobiana de los complejos con la funcionalidad de la membrana citoplasmática de las bacterias, que es uno de los cinco mecanismos de acción antibacterial reportados en la literatura,³² sin embargo, sería necesario realizar el ensayo con mayor número de cepas *gram*-positivas para encontrar un patrón del comportamiento antibacteriano. Adicionalmente, se observó que la CMI para el complejo de rutenio(II) con salicilato es menor en todos los casos en comparación con el complejo que contiene ligandos valproato, lo cual se podría explicar teniendo en cuenta que los compuestos de coordinación que emplean ligandos que contienen anillos aromáticos han demostrado tener mayor actividad biológica, además, experimentalmente se observó una mejor solubilidad del complejo $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$ en comparación a $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$, lo cual podría relacionarse con la biodisponibilidad del compuesto en el interior de la bacteria por el incremento de la solubilidad en el medio. De las cepas evaluadas, podemos concluir que la que presenta mayor resistencia a la acción antibacteriana de los compuestos evaluados es la *P. aureginosa*. En la literatura se ha reportado que ésta cepa presenta mayor resistencia a antibióticos sin claro el mecanismo de defensa de la misma.³³

Tabla 2. Actividad antibacteriana de los ligandos valproato y salicilato y sus correspondientes complejos de Ru(II).

Compuesto	CMI($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aureginosa</i> ATCC 27853
Valproato	> 500	> 500	> 500
$\text{Ru}_2(\text{valp})_4$	125	500	> 500
Salicilato	500	> 500	> 500
$\text{Ru}_2(\text{salic})_4$	31.25	250	500
$\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	250	> 500	> 500
Ciprofloxacino	0.500	< 0.008	> 4.00

CONCLUSIONES

Se sintetizó y caracterizó dos complejos de Ru(II) empleando valproato y salicilato como ligandos. De acuerdo a la caracterización espectroscópica y análisis elemental, se propone que los complejos obtenidos presentan coordinación bidentada a través de los oxígenos carboxílicos del valproato y salicilato con los iones rutenio(II). El análisis térmico sugiere que el compuesto $\text{Ru}_2(\text{valp})_4$ contiene dos moléculas de agua de esfera interna y que $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$ contiene dos moléculas de etanol coordinadas cada una a los dos núcleos metálicos.

Los ensayos de actividad antibacteriana permitieron evidenciar en los complejos de rutenio(II) el efecto sinérgico entre el catión Ru^{2+} y los ligandos valproato y salicilato, encontrando valores de CMI hasta de $31.25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para el compuesto $\text{Ru}_2(\text{salic})_4$ cuando se evaluó su potencial antibacteriano contra *S. aureus* ATCC 25923. En general se observó un mayor efecto antibacteriano contra la cepa *Gram*-positiva en comparación con las cepas *Gram*-negativas evaluadas en este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad del Valle y al Complejo Integral de Servicios de Salud Pública “Aníbal Patiño Rodríguez” por el préstamo de sus instalaciones para la ejecución de esta investigación.

REFERENCIAS

- Na, S. J.; Lee, B. Y.; Bui, N. N.; Mho, S. Il; Jang, H. Y. A New Dirhodium Tetraacetate Carbenoid: Synthesis, Crystal Structure and Catalytic Application. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692 (24), 5523–5527.
- Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. Interactions of Metal-Metal-Bonded Antitumor Active Complexes with DNA Fragments and DNA. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (2), 146–156.
- Zhao, W.; Ferro, V.; Baker, M. V. Carbohydrate-N-Heterocyclic Carbene Metal Complexes: Synthesis, Catalysis and Biological Studies. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 1–16.
- Wilson, T.; Costa, P. J.; Félix, V.; Williamson, M. P.; Thomas, J. a. Structural Studies on Dinuclear ruthenium(II) Complexes That Bind Diastereoselectively to an Antiparallel Folded Human Telomere Sequence. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (21), 8674–8683.
- Taqi Khan, M. M.; Srinivas, D.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H. Synthesis, Characterization, and EPR Studies of Stable ruthenium(III) Schiff Base Chloro and Carbonyl Complexes. *Inorg. Chem.* **1990**, 29 (12), 2320–2326.
- Kanta De, S. Ruthenium(III) Chloride Catalyzed Acylation of Alcohols, Phenols, Thiols, and Amines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (14), 2919–2922.
- Stíbal, D.; Riedel, T.; Dyson, P. J.; Süß-Fink, G.; Therrien, B. Dinuclear Arene Ruthenium Thiolato Complexes with Fluorous Side-Chains. *Inorganica Chim. Acta* **2016**, 444, 51–55.
- Nikolić, S.; Rangasamy, L.; Gligorićević, N.; Arandelović, S.; Radulović, S.; Gasser, G.; Grgurić-Šipka, S. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel Ru(II)-Arene Complexes Containing Intercalating Ligands. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, 160, 156–165.
- Tabrizi, L.; Chiniforoshan, H. Discovery of Organometallic Ruthenium(II)-Arene Complexes of Lidocaine as Improved Photocytotoxic Agents. *Polyhedron* **2016**, 119, 575–583.
- Mattsson, J.; Govindaswamy, P.; Renfrew, A. K.; Dyson, P. J.; Štěpnička, P.; Süß-Fink, G.; Therrien, B. Synthesis, Molecular Structure and Anticancer Activity of

- Cationic Arene Ruthenium Metallarectangles. *Organometallics* **2009**, *28* (15), 4350–4357.
11. Boyar, E. B.; Harding, P. A.; Robinson, S. D.; Brock, C. P. Complexes of the Platinum Metals. Part 31. Reactions of Binuclear Ruthenium(II,III) and Rhodium(II) Carboxylates with Chelating Diphosphines; X-Ray Crystal Structure of (Acetato- O,O') bis [bis(diphenylphosphino)methane-PP']ruthenium (II) Tetraphenylborate. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1986**, 1771–1778.
 12. Kalshetty, B. M.; Karabasannavar, S. S.; Gani, R. S.; Kalashetti, M. B. Synthesis, Characterization and Anti-Microbial Study of Someorganometallic Complexes of Multi-Dentate Schiff Basesderived from 3-Aldehydosalicylic Acid at Various pH Ranges. *Drug Invent. Today* **2013**, *5* (2), 105–112.
 13. Chai, L. Q.; Mao, K. H.; Zhang, J. Y.; Zhang, K. Y.; Zhang, H. S. Synthesis, X-Ray Crystal Structure, Spectroscopic, Electrochemical and Antimicrobial Studies of a New Dinuclear cobalt(III) Complex. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *457*, 34–40.
 14. Chai, L. Q.; Zhang, K. Y.; Tang, L. J.; Zhang, J. Y.; Zhang, H. S. Two Mono- and Dinuclear Ni(II) Complexes Constructed from Quinazoline-Type Ligands: Synthesis, X-Ray Structures, Spectroscopic, Electrochemical, Thermal, and Antimicrobial Studies. *Polyhedron* **2017**, *130* (li), 100–107.
 15. Prosser, K. E.; Chang, S. W.; Saraci, F.; Le, P. H.; Walsby, C. J. Anticancer Copper Pyridine Benzimidazole Complexes: ROS Generation, Biomolecule Interactions, and Cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *167*, 89–99.
 16. Nanjundan, N.; Narayanasamy, R.; Butcher, R. J.; Jasinski, J. P.; Velmurugan, K.; Nandhakumar, R.; Balakumaran, M. D.; Kalaichelvan, P. T.; Gnanasoundari, V. G. Synthesis, Crystal Structure, Biomolecular Interactions and Anticancer Properties of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes Bearing S-Allyldithiocarbamate. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *455*, 283–297.
 17. Peterson, G. M.; Naunton, M. Valproate: A Simple Chemical with so Much to Offer. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2005**, *30* (5), 417–421.
 18. Atmaca, M. Valproate and Neuroprotective Effects for Bipolar Disorder. *Int. Rev. Psychiatry* **2009**, *21* (4), 410–413.
 19. Klampfer, L.; Cammenga, J.; Wisniewski, H. G.; Nimer, S. D. Sodium Salicylate Activates Caspases and Induces Apoptosis of Myeloid Leukemia Cell Lines. *Blood* **1999**, *93* (7), 2386–2394.
 20. Sun, Y.; Zhao, X.; Zhang, D.; Ding, A.; Chen, C.; Huang, W. E.; Zhang, H. New Naphthalene Whole-Cell Bioreporter for Measuring and Assessing Naphthalene in Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Contaminated Site. *Chemosphere* **2017**, *186*, 510–518.
 21. Verma, T.; Mallik, S. B.; Ramalingayya, G. V.; Nayak, P. G.; Kishore, A.; Pai, K. S. R.; Nandakumar, K. Sodium Valproate Enhances Doxorubicin-Induced Cognitive Dysfunction in Wistar Rats. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *96* (September), 736–741.
 22. Chakraborty, B.; Paine, T. K. Synthesis and Characterization of cobalt(II)-Salicylate Complexes Derived from N4-Donor Ligands: Stabilization of a Hexameric Water Cluster in the Lattice Host of a cobalt(III)-Salicylate Complex. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *378* (1), 231–238.
 23. Sylla-Iyarreta Veitia, M.; Dumas, F.; Morgant, G.; Sorenson, J. R. J.; Frapart, Y.; Tomas, A. Synthesis, Structural Analysis and Anticonvulsant Activity of a Ternary Cu(II) Mononuclear Complex Containing 1,10-Phenanthroline and the Leading Antiepileptic Drug Valproic Acid. *Biochimie* **2009**, *91* (10), 1286–1293.
 24. Ravera, M.; Gabano, E.; Zanellato, I.; Gallina, a.; Perin, E.; Arrais, a.; Cantamessa, S.; Osella, D. Cisplatin and Valproate Released from the Bifunctional [Pt^(IV) Cl₂ (NH₃)₂ (valproato)₂] Antitumor Prodrug or from Liposome Formulations: Who Does What? *Dalt. Trans.* **2017**, *46* (5), 1559–1566.
 25. Abuhijleh, A. L.; Abu Ali, H. A.; Emwas, A. H. Synthesis, Spectral and Structural Characterization of Dinuclear Rhodium (II) Complexes of the Anticonvulsant Drug Valproate with Theophylline and Caffeine. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694* (22), 3590–3596.
 26. Aragon-Muriel, A.; Polo-Cerón, D. Synthesis, characterization, thermal behavior, and antifungal activity of La(III) complexes with cinnamates and 4-methoxyphenylacetate. *J. Rare Earths*, **2013**, *31*(11), 1106–1113.
 27. Santos, E.; Kamimura, J.; Hill, L.; Gomes, C. Characterization of carvacrol beta-cyclodextrin inclusion complexes as delivery systems for antibacterial and antioxidant applications. *Food Sci. Technol.*, **2015**, *60*, 583–592.
 28. International Organization for Standardization (ISO). Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases, ISO 20776-1:2006.
 29. Zhang, P.; Pei, L.; Chen, Y.; Xu, W.; Lin, Q.; Wang, J.; Wu, J.; Shen, Y.; Ji, L.; Chao, H. A Dinuclear ruthenium(II) Complex as a One- and Two-Photon Luminescent Probe for Biological Cu²⁺ Detection. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (46), 15494–15503.
 30. Nakamoto, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, fourth ed., Wiley Interscience, New York, 1986.
 31. Boyar, E.B.; Robinson, S.D. Rhodium(II) carboxylates. *Coord. Chem. Rev.*, **1983**, *50*(1-2), 109–208.
 32. Calvo, J.; Martínez-Martínez, L. Mecanismo de acción de los antimicrobianos, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, **2009**, *27*(1), 44–52.
 33. Deredjian, A.; Colinon, C.; Brothier, S.; Favre-Bonte, S.; Cournoyer, B.; Nazaret, S. Antibiotic and metal resistance among hospital and outdoor strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Res. Microbiol.*, **2011**, *162*(7), 689–700.